

اثر کنجد (*Sesamum indicum L.*) بر فاکتور هفت و فیبرینوژن در خرگوشهای هایپرکلسترولمیک

دکتر صدیقه عسگری^۱، دکتر هدایت اله شیرزاد^۲، اسفندیار حیدریان^۳، محمود میرحسینی^۴، رویا انصاری^۵، نجمه شاهین فرد^۶، کوروش اشرفی^۷، زهره حیدری^۸، دکتر محمود رفیعیان^{۹*}

^۱ مراکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی و قلب و عروق- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، ^۲ مرکز تحقیقات سلولی، ملکولی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، ^۳ مرکز تحقیقات گیاهان دارویی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، ^۴ گروه داخلی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۹/۱۰/۱۹ اصلاح نهایی: ۱۹/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۹/۱۱/۲۸

چکیده:

زمینه و هدف: فعالیت بیش از حد فاکتورهای هموستاتیک به عنوان عوامل خطر در بیماری های قلبی-عروقی شناخته شده اند. هدف از این مطالعه بررسی اثر کنجد و روغن کنجد بر میزان فیبرینوژن و فاکتور ۷ در خرگوش های مصرف کننده کلسترول بالا بوده است. **روش بررسی:** در این مطالعه تجربی تعداد ۳۲ سر خرگوش نر به طور تصادفی به چهار گروه آزمایشی هشت تایی تقسیم شدند. طی یک دوره ۶۰ روزه، گروه اول غذای معمولی، گروه دوم غذای پر کلسترول (۱٪)، گروه سوم غذای پر کلسترول به همراه کنجد (۱۰٪) و گروه چهارم غذای پر کلسترول به همراه روغن کنجد (۵٪) دریافت نمودند. میزان فاکتور هفت و فیبرینوژن سرم در زمان قبل از شروع آزمایش و بعد از پایان ماه دوم تعیین و در گروه های مختلف به کمک آزمون های آماری ANOVA و شفه با یکدیگر مقایسه شدند. **یافته ها:** در ابتدای دوره میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروههای مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشتند ولی میزان فیبرینوژن در گروه پرکلسترول نسبت به رژیم پایه افزایش معنی داری پیدا کرد ($P<0/05$). همچنین در گروه پرکلسترول با کنجد و یا روغن کنجد کاهش معنی داری نسبت به رژیم پرکلسترول در میزان فیبرینوژن و فاکتور هفت مشاهده شد ($P<0/05$). **نتیجه گیری:** کنجد و روغن کنجد با کاهش در میزان فیبرینوژن و فاکتور هفت می تواند در کاهش ریسک فاکتورهای بیمارهای قلبی عروقی موثر باشد.

واژه های کلیدی: فاکتور هفت، فیبرینوژن، کنجد، کلسترول بالا.

مقدمه:

پدید می آید می تواند موجب انفارکتوس بافتی (میوکارد و مغز) شود (۲،۱). مراحل مختلفی برای شکل گیری آترواسکلروزیس وجود دارد که برخی از آنها ناشناخته اند. محققان در حال مطالعه بر روی ارتباط بین کلسترول و فرآیندهای اکسیداسیون و پاسخ های التهابی می باشند. آترواسکلروز یک پروسه التهابی است که با شاخصهای التهابی مانند فیبرینوژن نیز در ارتباط بوده و احتمالاً موجب تسریع این بیماری می شود (۳). از این رو با مهار

آترواسکلروز که علت اصلی بروز بیماری های ایسکیمی دهنده عروق قلب و مغز به شمار می رود، یک روند التهابی مزمن است که در طی آن فرآیندهای ایمنی با عوامل خطر ساز متابولیک واکنش نموده و موجب شروع، گسترش و فعال شدن این ضایعه در شریان های بزرگ و متوسط می گردد. لخته ای که به دنبال شکاف خوردن ضایعه آترواسکلروتیک و یا به دنبال کننده شدن سلول های اندوتلیوم در محل ضایعه در شریان گرفتار

کردن فعالیت های انعقادی و التهابی می توان از بروز آترواسکلروز و پیشرفت سندروم های حاد کرونری و ایسکمی های مغزی و یا ایسکمی در بافت های دیگر پیشگیری نمود.

فاکتور هفت یک فاکتور وابسته به ویتامین K می باشد که توسط هپاتوسیت ها تولید شده و در جریان خون آزاد می شود. سطح پلاسمایی بالای فاکتور هفت با افزایش ریسک ایجاد ترومبوز شریانی در ارتباط است. ۲۵ درصد افزایش فعالیت فاکتور هفت ریسک بیماری عروق کرونر کشنده را به میزان ۵۵ درصد بالا می برد (۴). همچنین مشخص شده است که میزان فاکتور هفت با میزان تری گلیسرید سرم ارتباط دارد و تغذیه با رژیم پر چربی سبب افزایش غلظت لیپوپروتئین ها و تری گلیسرید شده و لیپولیز ذره های بزرگ لیپو پروتئین سبب افزایش فاکتور هفت فعال شده می گردد (۵). میزان فعالیت فاکتور هفت در افرادی که رژیم پر چرب دارند ۱۶ درصد بیشتر از افرادی است که رژیم کم چرب مصرف می کنند (۶).

فیبرینوژن یک پروتئین با وزن مولکولی بالاست که توسط کبد ساخته می شود و میزان طبیعی آن به طور متوسط ۲۵۰ mg/dl می باشد. میزان فیبرینوژن پلاسما در بیماری های التهابی، بدخیمی و کبدی افزایش می یابد (۷). افزایش فیبرینوژن پلاسما می تواند پیش در آمد افزایش تشکیل لخته باشد (۸). گرچه افزایش فیبرینوژن پلاسما همراه با سایر عوامل خطر بیماری عروق کرونر مانند سن، کشیدن سیگار، فشار خون بالا، افزایش چربی های خون، دیابت و چاقی دیده می شود اما فیبرینوژن به عنوان یک عامل خطر مستقل نیز در ایجاد بیماری تصلب شرایین نقش دارد (۹، ۱۰). در واقع اهمیت افزایش فیبرینوژن پلاسما مشابه سایر عوامل خطر اصلی بیماری عروق کرونر مانند افزایش فشار خون و هیپرلیپیدمی می باشد (۱۱). فیبرینوژن با تاثیر بر ویسکوزیته پلاسما، تجمع پلاکت ها و میزان فیبرینی که تشکیل می دهد زمینه ابتلا به بیماری عروق کرونر را فراهم می کند (۱۲-۱۴).

چندین مطالعه رابطه بین میزان فیبرینوژن پلاسما و شدت بیماری عروق کرونر را در آتروگرافی نشان داده اند. اکثر این مطالعات این امر را عمدتاً به علت انسداد لومن رگ می دانند که خود نشانه این موضوع است که افزایش فیبرینوژن پلاسما یک فاکتور ترومبوز می باشد (۱۵). گزارشات نشاندهنده ارتباط بین اجزاء سیستم انعقادی (فیبرینوژن و فاکتور هفت) و فاکتورهای فیبرینولیتیک (فعال کننده پلاسمینوژن بافتی - (TPA) و مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) و آترواسکلروز است (۱۶).

فلاونوئیدها و ترکیبات فنولیک در گیاهان دارای اثرات بیولوژیکی متعددی از جمله خواص آنتی اکسیدانی، مهار کننده رادیکال های آزاد و اثرات ضد التهابی می باشند (۱۷). با توجه به شیوع روز افزون بیماری های قلبی و کاهش سن ابتلا به این بیماری یافتن داروها و گیاهان دارویی که می توانند به طور معمول در رژیم غذایی از آن استفاده شود و دارای اثرات کنترل کننده و پیشگیری کننده از ایجاد پلاک های آترواسکلروز و نیز کاهش ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی - عروقی باشد حایز اهمیت است. کنجد (*Sesamum indicum L*) به خانواده پدالیاسه (Pedaliaceae) تعلق دارد و یکی از گیاهان دیرینه زراعی و با ارزش می باشد. بیشترین بخش کاربردی کنجد دانه آن است که نزدیک به ۷۵ درصد آن از چربی و پروتئین تشکیل یافته است. روغن کنجد از روغن های با مرغوبیت زیاد است و بموجب کیفیت عالی، بوی مطبوع و مزه خوبی که دارد این دانه را ملکه دانه های روغنی می نامند (۱۸). روغن کنجد یکی از بهترین منابع غذایی اسیدهای چرب با چندین پیوند دو گانه است (۱۹). اسیدهای چرب تشکیل دهنده روغن کنجد شامل: اسید اولئیک (۴۳٪)، اسید لینولئیک (۴۳٪)، اسید پالمیتیک (۹٪) و اسید استئاریک (۴٪) می باشند. همچنین روغن کنجد حاوی ۱ درصد لسیتین و ۵۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم توکوفرول می باشد است (۲۰).

با توجه به مواد موجود در کنجد و روغن حاصل از آن به نظر می رسد این مواد قادر به پایین آوردن فاکتورهای هموستاتیک فیبرینوژن و فاکتور ۷ باشند که بررسی این اثرات هدف اصلی این تحقیق بوده است. همانطور که گفته شد در صورت کم کردن میزان فیبرینوژن و فاکتور هفت، این مواد می توانند در کاهش ریسک فاکتورهای بیماریهای قلبی عروقی موثر باشند.

روش بررسی:

در این بررسی تجربی ۳۲ سر خرگوش سفید نیوزیلندی با وزن $2010 \pm 12/9$ گرم از انستیتو رازی کرج خریداری و در لانه حیوانات مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به مدت دو هفته در دما و رطوبت مناسب، ساعت تاریکی و نور ۱۲ ساعته، رژیم پایه استاندارد نگهداری و سپس تحت تیمار قرار گرفتند. تغذیه خرگوشها با استفاده از مواد غذایی دانه ای آماده استاندارد تهیه شده از شرکت خوراک دام پارس (تهران، ایران) شامل ۱۵ درصد پروتئین، ۵۰-۴۰ درصد کربوهیدرات، ۲ درصد چربی گیاهی و ۱۵ تا ۲۵ درصد فیبر انجام شد. حیوانات در طول دوره آزمایش به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

خرگوش ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم و به مدت ۶۰ روز تحت رژیم های مختلف به شرح ذیل قرار گرفتند: رژیم پایه، رژیم پر کلسترول (۱٪)، رژیم پر کلسترول (۱٪) + دانه پوشش دار کنجد، رژیم پر کلسترول (۱٪) + روغن کنجد. در این آزمایش از دانه پوشش دار و روغن کنجد ترتیب به میزان ۱۰ و ۵ درصد رژیم غذایی خرگوش استفاده شد.

قبل از شروع و پایان مطالعه، خرگوشها برای ۱۲ ساعت در حالت ناشتا قرار گرفته و سپس نمونه خون خرگوشها از رگ میانی گوش گرفته شد. خون

گرفته شده از خرگوشها در دو لوله جداگانه برای تهیه سرم و پلاسما ریخته شد. تمام لوله ها با شماره و تاریخ مشخص و به منظور تهیه سرم و پلاسما با دور ۳۵۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ گردیدند. میزان فیبرینوژن با استفاده از کیت مهیا یاران بر اساس زمان تشکیل لخته محاسبه گردید و فاکتور هفت به وسیله اندازه گیری زمان لخته شدن و در حضور معرف نتوپلاستین، با کیت STA-Deficient VII و دستگاه کواگولومتر اندازه گیری شد (۱۳).

نتایج به صورت $Mean \pm SD$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه میانگین گروه های آزمایشی از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس (ANOVA) و تست تعقیبی شفه استفاده و $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها:

نتایج این مطالعه نشان داد که در ابتدای دوره میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروه های مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشتند ($P > 0/05$).

مقایسه میانگین فیبرینوژن خون در گروه های رژیم پایه (معمولی) و رژیم پر کلسترول (۱٪) نشان داد که میزان فیبرینوژن در گروه پر کلسترول نسبت به رژیم پایه افزایش معنی داری داشته است ($P < 0/05$).

همچنین در گروه پر کلسترول با کنجد و یا روغن کنجد کاهش معنی داری نسبت به رژیم پر کلسترول مشاهده شد ($P < 0/05$) (جدول شماره ۱). میزان فاکتور هفت نیز در گروه پر کلسترول نسبت به رژیم پایه افزایش معنی داری داشت ($P < 0/05$) و در گروه پر کلسترول + کنجد و یا گروه پر کلسترول + روغن کنجد کاهش معنی داری نسبت به رژیم پر کلسترول مشاهده شد ($P < 0/05$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: میانگین میزان فیبرینوژن و فاکتور ۷ در گروه های رژیم مورد مطالعه

رژیم	متغیر	فیبرینوژن	فاکتور ۷
پایه (معمولی)		۲۸۷/۲۵±۱۳/۷	۲۳۰/۰±۱۸/۲
پرکلسترون (۱٪)		۳۲۹/۲۲±۲۶/۷*	۲۷۷/۷±۱۷/۱*
پرکلسترون (۱٪) + روغن کنجد		۲۲۴/۴۲±۱۹/۴**	۲۰۳/۳±۱۸/۰**
پرکلسترون (۱٪) + دانه پوشش دار کنجد		۲۱۷/۵۵±۷/۲**	۲۰۰/۰±۳۴/۶**

* $P < 0.05$ در مقایسه با گروه رژیم پرکلسترون

* $P < 0.05$ در مقایسه با گروه رژیم پایه

- داده ها بر اساس "انحراف معیار± میانگین" می باشد.

بحث:

کنجد توسط روش رنگ زدایی بتا کاروتن ارزیابی شده و نشان داده شده است که کنجد اثر آنتی اکسیدانی نسبتاً قوی دارد (۱۱). همچنین تحقیقات نشان داده که محتوی فنلیکی کنجد سیاه نسبت به کنجد سفید بیشتر است (۱۲) به همین دلیل در این پروژه از کنجد سیاه استفاده شد. مکانسیم اثر کنجد و روغن کنجد در کاهش تشکیل آترواسکلروز به طور دقیق گزارش نشده است اما خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و تاثیر مثبت این داروی گیاهی بر لیپوپروتئین ها احتمالاً بر روند تشکیل پلاک آترواسکلروز تاثیر گذار باشد (۴).

در این مطالعه هم کنجد و هم روغن کنجد موجب کاهش سطح فیبرینوژن و فاکتور هفت در گروه پرکلسترون گردید. فلاونوئیدهای موجود در کنجد واجد خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی بوده و می تواند موجب بهبود پروفایل چربی خون و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و آترواسکلروز در افراد هیپرکلسترولمیک شوند (۱۷) و فاکتورهای انعقادی موجب تشدید آترواسکلروز می گردد.

نتیجه گیری:

کنجد و روغن کنجد با کاهش در میزان

هدف اصلی این تحقیق بررسی اثر کنجد و روغن حاصل از آن بر فاکتورهای هموستاتیک فیبرینوژن و فاکتور ۷ بوده است. میانگین فیبرینوژن و فاکتور ۷ خون در گروه پرکلسترون نسبت به رژیم پایه افزایش معنی داری داشت. همچنین در گروه پرکلسترون با کنجد و یا روغن کنجد کاهش معنی داری در میانگین فیبرینوژن و فاکتور ۷ نسبت به رژیم پرکلسترون مشاهده شد ($P < 0.05$).

در دانه کنجد لیگنان های Sesamin، Sesaminol، Sesamol، Pinorexinol یافت می شود که بیشترین لیگنان موجود در آن Sesamin و Sesaminol هستند که خاصیت آنتی اکسیدانی دارند (۵-۷). لیگنان Sesamin موجود در کنجد هیدروفلیک بوده که خاصیت آنتی اکسیدانی خیلی قوی دارد (۹). لیگنان های Sesamol، Sesaminol، Pinorexinol و Sesaminol اثرات مهارکنندگی روی پراکسیداسیون لیپید غشائی، پراکسیداسیون میکروزمی القا شده با $ADP-Fe^{3+}/NADH$ و اکسیداسیون LDL القا شده با یون های مس دارند (۱۰). محتوی روغن کنجد تشکیل ضایعات آترواسکلروزی و همچنین سطوح کلسترول LDL و تری گلیسرید و کلسترول پلاسما را کاهش داده است (۵). فعالیت آنتی اکسیدانی عصاره

دارویی به دلیل همکاری های صمیمانه شان در کلیه مراحل این مطالعه و نیز از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به جهت تأمین هزینه های مورد نیاز این تحقیق قدردانی و سپاسگزاری می نمایم.

فیرینوزن و فاکتور هفت می توانند در کاهش ریسک فاکتورهای بیمارهای قلبی عروقی موثر باشند.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از پرسنل محترم مرکز تحقیقاتی گیاهان

منابع:

1. Abou-Gharbia HA, Adel A, Shehata AY, Shahidi F. Effect of processing on oxidative stability and lipid classes of sesame oil. Food Res Inter. 2000; 33(5): 331-40.
2. Satchithanandam S, Chanderbhan R, Kharroubi TA, Calvert RJ, Klurfeld D, Tapper SA, et al. Effect of sesame oil on serum and liver lipid profiles in the rat. Int J Vitamin Nutr Res. 1996; 66: 386-92.
3. Okawa M, Kinjo J, Nohara T, Ono M. DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) radical scavenging activity of flavonoids obtained from some medicinal plants. Biol Pharm Bull. 2001; 24(10): 1202-5.
4. Bialecka M. The effect of bioflavonoids and lecithin on the course experimental atherosclerosis in rabbits. Ann Acad Med Stetin. 1997; 43: 41-56.
5. Varga Z, Czompa A, Kakuk G, Antus S. Inhibition of the superoxide anion release and hydrogenperoxid formation in PMNLs by flavonolignans. Phytother Res. 2001; 15(7): 608.
6. Utterman G. The mysteries of lipoprotein (a). Science. 1989; 246(6): 904-10.
7. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Derangements of hepatic metabolism. In: Fauci AS, Braunwald E, Lisselsbacher KJ. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw Hill; 1998; p: 1667-72.
8. Mich E, Baller D, Gleichmann U. Fibrinogen and leukocyte number in coronary heart disease: correlation with angiography and clinical degree. Z Kardiol. 1995; 84(2): 92-7.
9. Ernst E. Plasma fibrinogen: an independent cardiovascular risk factor. J Intern Med. 1990; 227(6): 365-372.
10. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a Meta analysis and review of the literature. Ann Intern Med. 1993; 118(12): 956-63.
11. Sumeray MS, Montgomery HE, Humphries SE. Beyond coagulation: fibrinogen as a cause of cardiovascular surgical disease. Cardiovasc Drug Ther. 1998; 12(3): 261-5.
12. Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. Eur Heart J. 1995; 16(Suppl A): 31-5.
13. Kannel WBF. Fibrinogen on cardiovascular disease. Drugs. 1997; 54(Suppl 3): 32-40.
14. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Low GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh artery study. Arterioscler Thromb Vasc Bio, 1997; 17(11): 3321-5.
15. Kienast J. Fibrinogen and coronary heart disease. Versicherungsmedizin. 1995; 47(4): 122-6.
16. Gensini GF, Comeglio M, Colcila A. Hemostatic factors, atherogenesis and atherosclerosis. Biomed Pharmacother. 1996; 50(8): 395-405.
17. Kumar S, Kumar D, Rrakash O. Evaluation of antioxidant potential, phenolic and flavonoid contents of Hibiscus tiliaceus flowers. EJAFche. 2008; 7(4): 2863-71.

18. Brar GS. Variations and correlations in oil content and fatty acid composition of sesame. Indian J Agric Sci. 1982; 52: 27-30.
19. Jonnalagada S, Mustad VA. Effect of individual fatty acids on chronic diseases. Nutrition Today. 1996; 90-107.
20. Hui YH. Bailey's industrial Oil and fat products. 5th ed. New York: John Wiley; 1996. p: 499-505.

Cite this article as: Asghary S, Shirzad H, Heidarian E, Mirhosseini M, Ansary R, Shahinfard N, et al. [Effects of *Sesamum indicum* L. on fibrinogen and factor 7 in hypercholesterolemic rabbits. J Shahrekord Univ Med Sci. 2011 Apr, May; 13(1): 21-26.] Persian

Received: 9/Jan/2011 Revised: 30/Jan/2011 Accepted: 17/Feb/2011

Effects of *Sesamum indicum* L. on fibrinogen and factor 7 in hypercholesterolemic rabbits

Asghary S (PhD)¹, Shirzad H (PhD)², Heidarian E (PhD)³, Mirhosseini M (MD)⁴, Ansary R (MSc)³, Shahinfard N (MSc)³, Ashrafi K (MSc)³, Heydari Z (PhD Student)³, Rafieian M (PhD)*³

¹Applied Physiology and Cardiovascular Research Centers, Isfahan Univ. of Med. Sci. Isfahan, Iran, ²Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord Univ. of Med. Sci. Shahrekord, Iran, ³Medical Plants Research Center, Shahrekord Univ. of Med. Sci. Shahrekord, Iran, ⁴Internal Depts., Shahrekord Univ. of Med. Sci. Shahrekord, Iran.

Background and aim: Enhancement of blood factor 7 or fibrinogen is considered as cardiovascular risk factors. This study was, therefore, aimed to evaluate the effects of *Sesamum indicum* seed and oil on fibrinogen and factor 7 in hypercholesterolemic rabbits.

Methods: In an experimental study, 32 NewZealand rabbits were randomly designated into 4 groups of 8 and were fed for 60 days as following: normal diet, hypercholesterol (1%) diet, hypercholesterol (1%) diet+10% sesame seed, hypercholesterol (1%) diet+5% sesame oil. At the beginning and 60 days after the start of the study, the blood fibrinogen and factor 7 were measured and compared in different groups.

Results: There was no difference for fibrinogen and factor 7 in different groups at the start of the study, however, the blood fibrinogen and factor 7 were increased in hypercholesterolemic group compared to normal diet group ($P<0.05$). The amounts of blood fibrinogen and factor 7 were decreased in hypercholesterol+sesame seed and in hypercholesterol+sesame oil groups compared to hypercholesterol diet group ($P<0.05$).

Conclusion: Sesame seed and oil may have beneficial effects on cardiac function by decreasing blood fibrinogen and factor 7 as cardiovascular risk factors.

Keywords: Factor 7, Fibrinogen, Hypercholesterolemia, Sesame.

***Corresponding author:**

Medical Plants Research
Center, Rahmatieh, Shahrekord
Univ. of Med. Sci. Shahrekord,
Iran.

Tel:

0381-3346692

E-mail:

rafieian@yahoo.com

Cite this article as: Asghary S, Shirzad H, Heidarian E, Mirhosseini M, Ansary R, Shahinfard N, et al. [Effects of *Sesamum indicum* L. on fibrinogen and factor 7 in hypercholesterolemic rabbits. J Shahrekord Univ Med Sci. 2011 Apr, May; 13(1): 21-26.]Persian